

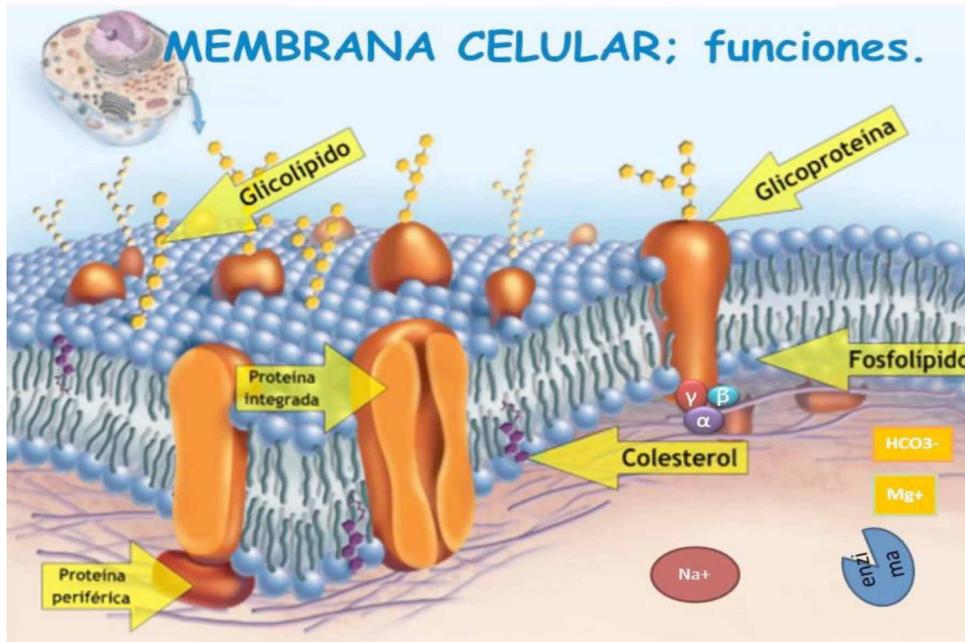
Lipidómica
de membrana en la
práctica clínica

Dr. Jorge L. Cubrías

Las ciencias Ómicas (CO) han llegado y pisan fuerte en la práctica sanitaria de precisión del siglo actual, cada vez nos suenan más cercanos conceptos emanados de las CO, sin embargo parece ser que hay una resistencia a su aplicabilidad en el manejo de las alteraciones subclínicas y por su puesto de múltiples patologías, que tienen la capacidad de desarrollarse a ritmo agigantado cuando no nos enteramos de crucial información que nos aportan las CO, una vez evaluadas podremos modificarlas y frenar literalmente procesos biológicos pro patológicos como la inflamación crónica sistémica de bajo grado y/o favorecer la fluidez de una membrana celular que tanto significa en la calidad de acción de nuestro entorno celular, en este caso hago alusión a la Lipidómica de membrana.

Mucho ha cambiado el concepto de los ácidos grasos (AG) y el valor en la biología humana, lo que antes contaba como una fuente de energía y poco más, hoy en día ocupa un sitio muy relevante en el contexto de salud y de enfermedad.

Si nos retrotraemos a la membrana celular (MC), recordamos que está compuesta por capas de oligosacáridos, proteínas y lípidos, en esta ocasión nos referiremos a el valor de estos últimos en mantener una MC como un mosaico fluido, lo que le permite un accionar biológico óptimo permitiendo innumerables señalizaciones celulares que deben ocurrir cada segundo de nuestra existencia en aras de mantenernos literalmente vivos.



Recordar que desde la acción de muchas hormonas que tienen actividad intracelular y para ello requieren de un transportador de membrana que tendrá mejor o peor capacidad de acción en correlación con el mosaico de AG que dispongamos en las MC, un ejemplo clínico es lo que acontece con el accionar de las hormonas tiroideas a nivel periférico donde una T4 eminentemente inactiva desde el punto de vista metabólico, requiere de conversión intracelular a través de una enzima llamada 2-5 diodinasa para lograr rendir en un 60% (fisiológicamente) T3 versus en un 40% T3 Reverse, siendo la T3 muy activa metabólicamente activando la función mitocondrial celular, sin embargo T3 reverse es literalmente la antítesis de ella. Este sencillo y crucial evento se puede ver afecto

por la rigidez de las membranas AG dependiente. En el proceso descrito participan activamente los AG saturados que dan estabilidad a la MC, los mono insaturados dando flexibilidad y por supuesto los poliinsaturados, o PUFAS, por sus siglas en inglés, los cuales participan en la síntesis de eicosanoides, proceso biológico sustancialmente importante por su capacidad de señalizar y controlar la inflamación como respuesta biológica, haremos un repaso básico de lo que los no bioquímicos y si clínicos deberíamos saber sobre este tema para poder hacer un abordaje más preciso.

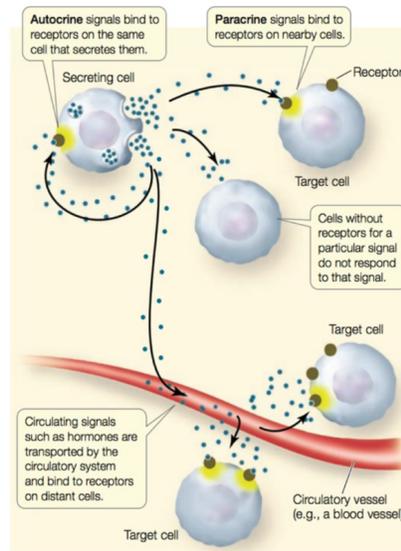


FIGURE 5.10 Chemical Signaling Concepts A signal molecule can act on the cell that produces it, a nearby cell, or be transported by the organism's circulatory system to a distant target cell.

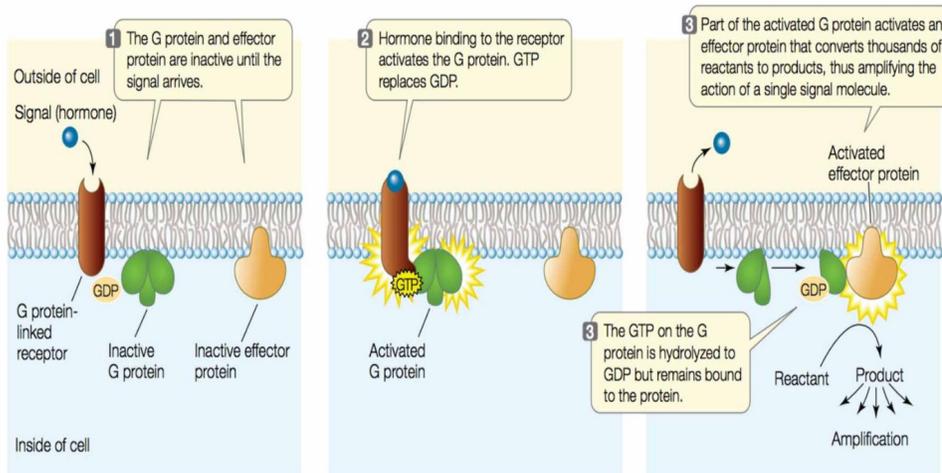


FIGURE 5.14 A G Protein-Linked Receptor The G protein is an intermediary between the receptor and an effector.

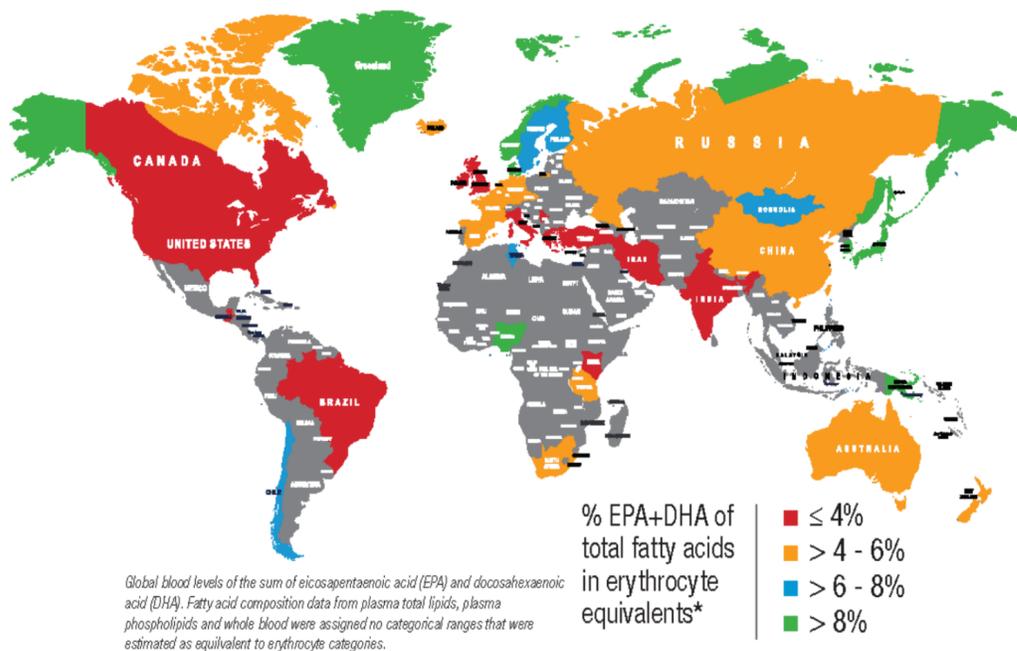
Ácidos grasos poliinsaturados en nuestras membranas celulares, el valor de estos.

Impresiona el impacto pro patológico que puede tener una inadecuada relación de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AGPCL) en las MC. Recordemos que nuestras células tienen una membrana compuesta por ácidos grasos saturados, monoinsaturados y poliinsaturados, como ya mencionamos, Los primeros tienen la capacidad de dar estructura a las membranas, los segundos habitualmente son neutros en términos inflamatorios y de los últimos depende con creces la respuesta inflamatoria aguda y crónica.

Si hacemos una revisión de las ratios de los AGPCL en las membranas celulares (MC) de nuestros ancestros, en esencia hablamos de Araquidónico/Eicosapentaenoico (AA/EPA). El primero es representante inflamatorio de la serie 6 y el segundo de la serie 3, modulador de la inflamación por excelencia. Veremos que la relación más afecta se encontraba en una ratio 5/1, teniéndose como ideal 1/1. Por otro lado, si estudiamos los hábitos de alimentación de los esquimales veremos que la ingesta de pescado azul y de foca les hace colocarse en una de las poblaciones menos afectadas por la enfermedad cardiovascular y la depresión, a pesar de presentar un clima nada estimulante, sobre todo en relación con la condición neurológica. En otro extremo se encuentran las ratios actuales de AA/EPA en la población europea, llegando a ser alrededor de 30/1, es decir, extremadamente

proinflamatorio, siendo aún más elevados los encontrados en la población norteamericana, llegando a doblar los valores europeos. Los últimos datos del índice de omega 3 mundial son literalmente aterradores y ya podrán sacar sus propias conclusiones.

Veamos que el riesgo de enfermarse es inversamente proporcional a los niveles de omega 3 y el panorama es para ocuparse y mucho.



Médicos de la talla de la Dra. Artemis P. Simopoulos, fundadora y presidenta del Centro de Genética, Nutrición y Salud (organización educativa no lucrativa en Washington DC, desde 1990) y el Dr. Barry Sears, presidente de la Fundación para la Investigación de la Inflamación en Peabody, con más de 30 años de estudios en lípidos y eicosanoides, han realizado una extensa revisión del valor indiscutible de estos ácidos grasos de cadena larga en la prevención y manejo de múltiples patologías de perfil inflamatorio.

Desde el año 1989 se ha demostrado que el marcador inflamatorio más fiel que podemos usar es el Ratio AA/EPA, muy por encima de las citoquinas inflamatorias y de la Proteína C reactiva ultrasensible (PCR us).

Inflamación que lleva a la inflamación y a su vez al desorden oxidativo y patológico.

La respuesta inflamatoria que nos mantiene vivos frente a patógenos y nos ayuda a reparar injurias tiene una característica importante, es aguda, comienza y acaba, se apaga tras su acción biológica, y qué pasa si este proceso se mantiene “encendido” aunque en menor medida que en la respuesta aguda, pues aquí nace la inflamación sistémica crónica de bajo grado, el evento biológico más troncal en la génesis de las mayorías de las patologías que nos afectan, dicho de esta forma a que profesional sanitario le puede generar indiferencia conocer esto, seguro que a ninguno,

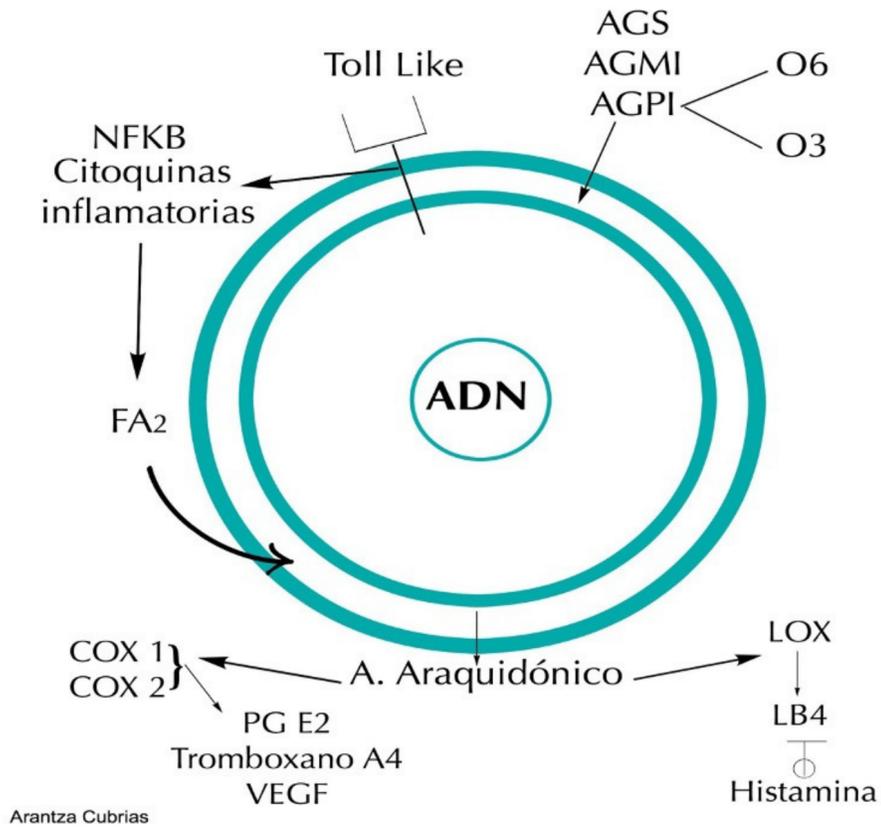
por ello he decidido escribir este tema y hacerlo llegar a todos aquellos que les interese hacer una mejor practica profesional.

Nuestras células inmunológicas poseen una “antena de gran espectro” llamada Toll like receptor 4 (TLR4), este receptor censa a cada instante la presencia de elementos que pretendan afectar o dañar nuestras células, para activar la respuesta inflamatoria y defendernos a capa y espada de los mismos, Tal vez las no selectividad del TLR4 sea un arma de doble filo, les pongo ejemplos, Si nos encontramos en medios donde los siguientes accionadores del TLR4, el inicio de la respuesta inflamatoria se echa a andar.

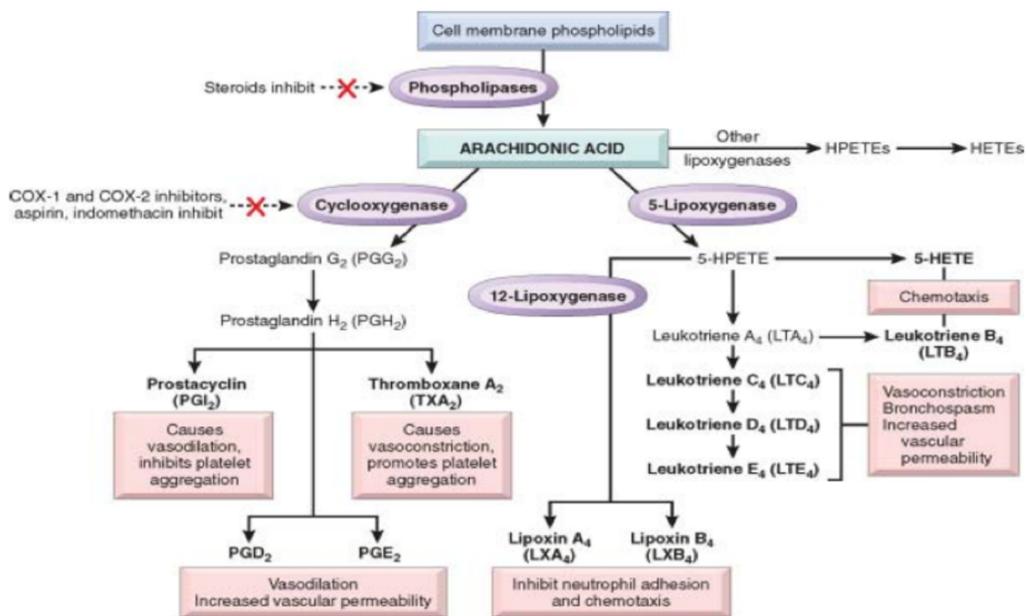
- Tóxicos medio ambientales
- Catecolaminas adrenérgicas generadas por estrés emocional o físico
- Cambios bruscos de temperatura
- Infecciones virales, bacterianas, micóticas.
- Endotoxinas lipopolisacárido dependiente en portadores de disbiosis
- Lesiones físicas traumáticas

Entre otros factores estimulan de forma similar el TLR4 de las (MC), encargados de recibir las señalizaciones de injuria celular (daño), va a desencadenar una respuesta inflamatoria mediada por el factor nuclear de transcripción inflamatorio (NFkBeta), las interleuquinas inflamatorias y la fosfolipasa A 2.

Finalmente, terminará potenciando la salida y disponibilidad del ácido araquidónico desde las (MC). Este, como representante de la serie 6, no demorará en actuar como “combustible” para la acción del ciclo oxigenasas 1 y 2 (COX1 y 2), así como para la lipoxigenasa (LOX). Las primeras potenciarán la síntesis de prostaglandinas inflamatorias (PGE2), factor de crecimiento del endotelio vascular y tromboxano A4, favoreciendo el desarrollo de las patologías cardio metabólicas y neoplásicas así como el agravamiento de las inflamatorias puras que afectan por ejemplo el sistema osteo mio articular (Artrosis) por esta vía también se inhibe la lipasa hormono sensible, la cual evita que la grasa depositada en el adipocito se disponga como fuente de energía, limitando la pérdida de peso en grasa. Por si fuese poco, la inflamación trastoca el control de la apetencia por el núcleo arcuato del hipotálamo, aumentando la ingesta energética y el exceso de adipocitos aumenta la leptina, que a su vez debería ayudarnos a controlar la apetencia, más sabemos que la propia inflamación per se afecta la efectividad de esta hormona a nivel central limitando su capacidad de controlar la apetencia. Un circuito pro obesogénico que además por sí solo es capaz de perpetuar el proceso inflamatorio crónico dado que los adipocitos son fuentes tremendas de citoquinas inflamatorias que se suben al carro de este proceso tan importante, pudiendo decir que la inflamación lleva a la obesidad que lleva a la inflamación no sin alterar mucho más en el camino.



Representación esquemática básica de parte de los "interlocutores" de la respuesta inflamatoria, hecha por mi hija para el libro de los 13 jinetes del apocalipsis metabólica que escribimos en su día.



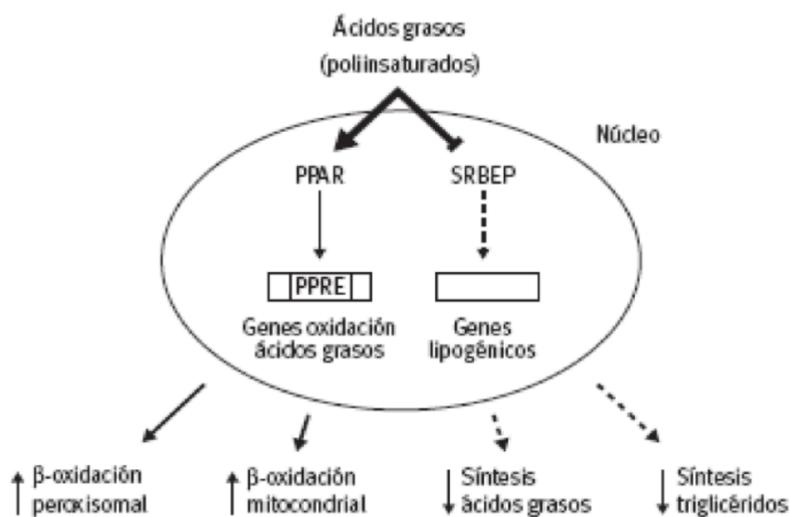
Representación esquemática de la cascada de señalización que ocurre tras el estímulo inflamatorio y la síntesis de eicosanoides, ácidos grasos de la serie 6 (Araquidónico) y repercusión a través de la vía de las ciclooxigenasas y de la lipoxygenasas, véase la presencia de elementos que vemos en el repaso de la fisiopatología de innumerables patologías.

Recordar:

La Inflamación crónica:

- Bloquea el gasto de grasa como combustible energético, limitando la pérdida de peso.
- Altera el control del apetito a través del núcleo arcuato.
- Genera resistencia a la leptina.

Y Los AGPI de cadena larga estimulan los receptores peroxisomales que permiten usar la grasa como sustrato energético a través de la expresión de genes de oxidación de estos, que favorecen la beta oxidación peroxisomal y mitocondrial y por otro lado bloquean los SRBEP (genes lipogénicos) disminuyendo la síntesis de ácidos grasos y de triglicéridos, de aquí la frase que para “quemar grasa” requiere tomar grasa (Omega 3)



Estas acciones inflamatorias son obesogénicas por excelencia, pro-enfermedad cardiovascular e, incluso, neoplásica como mencionamos. Debemos recordar que esta respuesta inflamatoria sistémica de bajo grado aumenta paralelamente y de forma considerable la producción de radicales libres, que tienden a oxidar nuestros tejidos incluyendo la propia membrana celular. Esto limita la eficacia de los receptores hormonales transmembrana, lo cual redundando en una disfunción endocrina asociada, muchas veces no estudiada y menos corregida, a pesar de su gran impacto en la génesis y desarrollo de patologías metabólicas.

Como último aporte en este sentido, haremos mención a la función exacerbada de la enzima 5 lipoxigenasa (LOX), aumentando considerablemente la respuesta leucocitaria, la producción de citoquinas inflamatorias y leucotrienos, como los tipos LB4 e histamina, serotonina bradiquinina y sustancia anafiláctica lenta. Y lo que es más importante para los clínicos es que esta vía es la matriz en la aparición y desarrollo de patologías alérgicas, dermatológicas, autoinmunes que afectan incluso el tubo digestivo incluso el tracto respiratorio. Veán la importancia brutal que tiene mantener adecuados niveles de AGPI de cadena larga en nuestras membranas.

Cuando usamos un antihistamínico estamos frenando el final de la ruta. Realmente, tenemos opciones más

efectivas cuando somos capaces de manejar las concentraciones de AA/EPA de nuestros pacientes. Esta es una herramienta que todo practicante de la salud de precisión debería conocer

Hemos hablado del “malo de la película” (AA) que, en el caso contrario (déficit), puede dar lugar a problemas de inmunodepresión y que tan malo tampoco es porque se requiere para llevar a cabo la génesis y el término de la inflamación, es cuestión de no excesos de este y suficientes antagonicos(O3) No hay dudas de que tener pacientes con bajos niveles de AA no es lo más frecuente, sino todo lo contrario. Las fuentes más abundantes del mismo son:

- Las carnes rojas ricas en grasas.
- Los quesos curados y semicurados.
- La yema de huevo.

Por otro lado, el EPA modula de forma objetiva al AA, además de ser una fuente importante y directa de Docosahexaenoico (DHA), importantísimo ácido graso poliinsaturado de la serie 3, que juega un roll crucial optimizando la difusibilidad neuronal. También es una fuente de resolvinas, protectinas y maresinas, las cuales tienen un papel impresionante en la protección celular, optimizando la segunda fase la de inflamación (llamada en ocasiones fase resolutive, pues solo ella es capaz de optimizar la homeostasis del equilibrio inflamatorio celular).

Todo lo anteriormente explicado lo podemos estudiar en un análisis de ácidos grasos en eritrocitos maduros el cual nos brinda una información sin parangón de estos AG y de otros que mencionaremos en adelante.

Otro elemento para valorar en los análisis de ácidos grasos en eritrocitos es la presencia inadecuada en cuanto a cantidades de:

- **Ácidos grasos monoinsaturados** como el oleico, que ejerce un efecto antioxidante y es más resistente a la hidrogenación cuando se usa para freír. Las fuentes ideales son el aceite de oliva, los aguacates, las semillas de uvas, nueces, almendras, la carne de cerdo y el jamón ibérico de bellota.
- **Ácidos grasos saturados**, como el **laúrico**, **mirístico**, **palmítico** y **esteárico**. Los tres primeros nutricionalmente “ceban” la enfermedad cardiovascular, el último se metaboliza a oleico y de este hemos hablado positivamente.

Teniendo en cuenta que el más estudiado y negativo es el palmítico, debemos mencionar que su uso es indiscriminado por la industria alimentaria debido a su bajo coste y su fuente fundamental es el aceite de palma y la carne. Os aconsejo evitarlo a toda costa.

➤ **Ácidos grasos Trans:** es un producto de la hidrogenación de las grasas industriales, que resiste la oxidación y “mejora” la textura de los alimentos artificiales. Son conocidos por elevar la resistencia a la insulina, aumentan la concentración de Low density lipoprotein (lipoproteína de baja densidad o colesterol “malo”) y bajan la High density lipoprotein o proteínas de baja densidad, conocidas como colesterol bueno. Las fuentes fundamentales son:

- Galletas dulces y saladas
- Margarina
- Bollería industrial
- Patatas fritas
- Magdalenas
- Tabletas de chocolate con leche y azúcar
- Hamburguesas, en esencia alimentos elaborados industrialmente

A parte de los ya citados ácidos grasos insaturados, podemos obtener información de otros representantes de la serie 3 y 6, como les mencionamos a continuación:

➤ **Ácido alfa linolénico:** es un ácido graso esencial de cadena corta, que no guarda gran relevancia clínica. Es precursor de Eicosapentaenoico y de Docosahexaenoico (DHA), ambos de cadena larga carbono 20 a 22. El aporte de este no siempre va a

generar un importante aumento de los de cadena larga, que sí son activos terapéuticamente de forma importante. Tenemos una limitante actividad enzimática para transformar el precursor en “producto final” y dicha maltrecha enzima es muy sensible a la insulina, la inflamación y a el estrés oxidativo, afectando aún más su pobre accionar.

Trabajos hechos con DHA han mostrado beneficios antiinflamatorios, mejorando la difusibilidad neuronal, optimizando la espermatogénesis, jugando un excelente papel en la formación neuronal del feto gestado, en el desarrollo de los órganos visuales, evitando la depresión postparto y la caquexia del enfermo oncológico entre otros beneficios. Su fuente fundamental es a través del pescado azul, aunque ya podemos encontrar preparados de algas, aunque con bastante más baja concentración. Una dosis interesante de aporte en un individuo sano será de 1500 mg/ día, en enfermos se han usado hasta 21 gramos/ día.

➤ **Ácido linoleico:** es un ácido graso esencial de cadena corta, de escasa relevancia clínica, al igual que el alfa linolénico. Comparten enzima para su conversión en precursores, así que le pasa de similar forma, y finalmente, a partir de él se puede obtener Dihomogamma linoleico (DHGL) y Gamma linoleico, (GLA), ambos precursores de prostaglandinas de la serie 1 y 3.

Son antiinflamatorios, vasodilatadores y anticoagulantes. Clínicamente el GLA brinda resultados interesantes cuando se usa en patologías dermatológicas de carácter inflamatorio y degenerativo y en el control de las tensiones premenstruales. La fuente más interesante es el aceite de onagra y borraja. La ingesta de 400 mg a 1 gramo día, puede ser un gran protector cardio metabólico.

Concluyendo: siendo capaces de cambiar la ratio AA/EPA y optimizando el resto de AG mencionados en nuestros pacientes y, por supuesto, la nuestra, podremos controlar una ruta troncal de la inflamación, del estrés oxidativo, las alteraciones metabólicas y el envejecimiento acelerado.

Es muy difícil lograr la ratio ideal solo a través de fuentes alimentarias, dado que muchas de ellas están contaminadas. El ejemplo por excelencia son los túnidos. El atún, un pescado azul de gran cultura de ingesta en España siendo parte esencial de la dieta mediterránea, se ha convertido en un “veneno” portador de metales pesados como el mercurio, los cuales ocasionan aún más problemas en el ámbito de salud celular. La ingesta de 150 gramos de pescado azul pequeño diario, por 5 días a la semana, logra ejercer un beneficio indiscutible en este objetivo. La manera más adecuada de ingerirlo es lo más crudo posible, dado que los procesos de cocción pueden dar lugar a su

desnaturalización, aunque esta no sea la forma más apetecible... ¡espero que si le aburre recuerde la de beneficios para la salud que esta receta trae consigo!

Para el resto están las fuentes de Omega 3 de calidad, de las cuales, y según la condición patológica previa del paciente, hemos tenido que usar hasta 10 gramos al día, repartidos en las comidas para controlar verdaderos desastres en esta ratio, llegando a ser sobre 150/1 en algunos de nuestros pacientes.

Como experiencia clínica, habiendo solicitado este análisis de ácidos grasos en eritrocitos en más de 5000 pacientes, con dos mes y medio de tratamiento adecuado, las ratios se pueden corregir absolutamente. En España hay laboratorios que hacen con calidad este estudio tan importante, con una muestra de sangre obtienen una evaluación los ácidos grasos en eritrocitos, excelente marcador de las cantidades de ácidos grasos poliinsaturados, monoinsaturados, saturados e incluso trans. Tener en cuenta que el análisis no debe hacerse en sangre total, pues los niveles de AG en ella fluctúan mucho con la alimentación de días anteriores, sin embargo, en eritrocito representan un mosaico de los “depósitos” de estos en las membranas celulares en general.

Estrategia de Manejo:

Como elemento terapéutico, una vez que tengamos realizado la ratio AA/EPA, podemos optimizarlo limitando las fuentes directas de AA y optimizando los niveles de EPA con un omega 3 de calidad en las dosis adecuadas, siendo muchas veces necesario utilizar cerca de 3 gramos de producto activo. Debemos recordar que muchas presentaciones tienen un valor relativamente bajo del ingrediente activo en el contenido de la cápsula y que hay muchas presentaciones “baratas” que incluso portan mercurio.

También es necesario tener en cuenta la biodisponibilidad del Omega 3 en base a su presentación, en este ámbito podemos encontrarlos en forma de:

- Triglicéridos naturales
- Triglicéridos re esterificados
- Fosfolípidos
- Etilester

Las dos primeras formas llegan a ser hasta un 50% más biodisponible. Con ello requieres menos “dosis” y la efectividad de su acción suele ser mejor.

Los derivados de Krill suelen ser muy biodisponibles y llegan a el sistema nervioso central a través de la barrera hematoencefálica, pero la mayoría de las presentaciones presentan dosis bajas desde el punto de vista terapéutico.

Tras la administración adecuada de estos omegas, al cabo de tres meses repetiremos el análisis y veremos un cambio sustancial en los valores, asegurando corrección de este parámetro tan troncal en la salud cardio metabólica e incluso del sistema nervioso central y en la prevención del cáncer.

Los omega 3 en forma de etilester, suelen ser un arma de doble filo, por un lado, tienen menor bio disponibilidad y por otro un porcentaje de estos se metaboliza a nivel hepático en un alcohol, no por gusto se ha visto que aportes sobre 4 gramos/ día de esta forma puede inducir fibrilación auricular, cuando lo bien conocido es que un buen omega 3 podría brindar una acción antiarrítmica. Así que a la hora de elegir muy bien lo debemos hacer.

Para finalizar, un consejo:

Revisa tus ácidos grasos en eritrocitos y veras cuán sano puedes estar... ¿o no?

Dr. Jorge L. Cubrías